

ANSWER 1 OF 1 HCAPLUS COPYRIGHT 2006 ACS on STN  
 ACCESSION NUMBER: 1961:143938 HCAPLUS Full-text  
 DOCUMENT NUMBER: 55:143938  
 ORIGINAL REFERENCE NO.: 55:27214i,27215a-d  
 TITLE: Anilides, phenylurethans, and intermediates therefor.  
 PATENT ASSIGNEE(S): Recherches et techniques appliques and Societe anon de  
 documentation d'etudes et de gestion  
 DOCUMENT TYPE: Patent  
 LANGUAGE: Unavailable  
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1  
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
FR 1176918		19590417	FR	<--

AB Compds. of the formula  $O_2NC_6H_4OCnH_2nNR_1R_2$  in which the  $NO_2$  is in the o- or p-position,  $n = 2$  or  $3$ , and  $NR_1R_2 = Et_2N$ , morpholino, or piperidino; or their salts were prepared from o- or p-nitrophenol and a tertiary amino alkyl halide in the presence of Na alcoholate and alc. The following p derivs. were described ( $n$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ , m.p. base, and m.p. hydrochloride given):  $2$ , Et, Et, - (oil),  $164^\circ$ ;  $2$ , ( $R_1R_2 =$ ) morpholino,  $89^\circ$ ,  $199^\circ$ ;  $2$ , ( $R_1R_2 =$ ) piperidino,  $66^\circ$ , -;  $3$ , ( $R_1R_2 =$ ) morpholino,  $84^\circ$ , -. The compds. may be reduced by hydrogenation in the cold with Pd as catalyst to the corresponding aniline derivs. ( $n$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ , m. and(or) b.p. free base, m.p. hydrochloride given):  $2$ , Et, Et, b0.5  $135^\circ$ ,  $145^\circ$ ;  $2$ , ( $R_1R_2 =$ ) morpholino, m.  $73^\circ$ , b0.4  $165^\circ$ ,  $176^\circ$ ;  $2$ , ( $R_1R_2 =$ ) piperidino, m.  $65^\circ$ , b0.09  $145^\circ$ , -;  $3$ , ( $R_1R_2 =$ ) morpholino, m.  $49^\circ$ , b0.8  $180^\circ$ , -. The substituted anilines may be used to make phenylurethanes as described in Fr. 1,176,912 (cf. example 5 in which the 3rd free base immediately above is treated with heptyl chloroformate). The hydrochloride was formed (m.  $152^\circ$ ) or may be treated with acid halide to yield the hydrohalide salt of the corresponding anilide. An alternative process for making these anilides is to treat an aminophenol with an acid halide and etherify the anilide produced with the appropriate tertiary amino alkyl halide. The free base may then be transformed into the salt. The urethanes and ether-anilides are useful as local anesthetics. Hydrochlorides of ether-anilides of formula  $RCONHC_6H_4O(CH_2)_nNR_1R_2.HCl$  were prepared: (A)  $n = 2$  ( $R$ , m.p.s. for  $R_1 = R_2 = Et$ ,  $NR_1R_2 =$  morpholino, and  $NR_1R_2 =$  piperidino given): Me,  $149^\circ$ ,  $216^\circ$ , -; Et,  $185^\circ$ ,  $176^\circ$ , -; Pr,  $153^\circ$ ,  $197^\circ$ ,  $207^\circ$ ; Bu,  $157^\circ$ ,  $186^\circ$ ,  $194^\circ$ ; pentyl,  $171^\circ$ ,  $170^\circ$ , -; heptyl,  $141^\circ$ ,  $185^\circ$ ,  $201^\circ$ ; octyl,  $121^\circ$ ,  $178^\circ$ ,  $195^\circ$ ; nonyl,  $116^\circ$ ,  $178^\circ$ ,  $195^\circ$ ; undecyl, -,  $168^\circ$ , -; tridecyl, -,  $174^\circ$ , -; Ph,  $193^\circ$ ,  $200^\circ$ , -;  $PhCH_2$ ,  $167^\circ$ ,  $209^\circ$ , -;  $PhCH_2CH_2$ ,  $178^\circ$ ,  $186^\circ$ , -. (B)  $n = 3$  ( $R$  and m.p. for  $NR_1R_2 =$  morpholino given): heptyl,  $196^\circ$ ; octyl,  $189^\circ$ ; nonyl,  $195^\circ$ . Also prepared were  $(HCl.Et_2NCH_2CH_2OC_6H_4NHCO)_2(CH_2)_m$  ( $m$  and m.p. given):  $0$ ,  $246^\circ$ ;  $2$ ,  $248^\circ$ ;  $4$ ,  $225^\circ$ ;  $7$ ,  $166^\circ$ ;  $8$ ,  $199^\circ$ .

BEST AVAILABLE COPY



## Composés nitrés, aminés et amidés de la série aromatique et leur préparation.

Société anonyme dite : RECHERCHES ET TECHNIQUES APPLIQUÉES et SOCIÉTÉ ANONYME DE DOCUMENTATION D'ÉTUDES ET DE GESTION (SADEG) résidant au Maroc.

Demandé le 29 juin 1955, à 16<sup>h</sup> 45<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré le 1<sup>er</sup> décembre 1958. — Publié le 17 avril 1959.

(Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11, § 7, de la loi du 5 juillet 1844 modifiée par la loi du 7 avril 1902.)

Dans la demande de brevet français du 5 février 1955 au nom des Demanderesses pour « Phényl uréthanes et leur préparation », on a décrit, entre autres choses, une nouvelle classe de composés, constitués par les para tertio-amino alcoxy phényl carbamates d'alcoyle et d'aralcoyle et leur préparation à partir des para hydroxy-phényl carbamates d'alcoyle et d'aralcoyle correspondants. Certains composés de cette série et les isomères ortho tertio-amino alcoxyliques ont en outre été décrits en détail dans les demandes de certificats d'addition des 28 mars 1955 et de ce jour.

La présente invention concerne de nouveaux composés dont certains procurent une autre voie d'accès aux phényl uréthanes définis ci-dessus.

L'invention comprend, en premier lieu, à titre de produits industriels nouveaux, les tertio-amino alcoxy nitro benzènes répondant à la formule 1 donnée en annexe ainsi que les sels, notamment les chlorhydrates de ces composés basiques; dans la formule 1, le groupe NO<sup>2</sup> est en ortho ou en para

et  $n$  désigne 2 ou 3 et  $-N\begin{pmatrix} R_1 \\ R_2 \end{pmatrix}$  désigne un radical de diéthylamine, de morpholine ou de pipéridine.

En outre, l'invention comprend un procédé de préparation des composés répondant à la formule 1; ce procédé consiste essentiellement à faire réagir l'ortho ou le para nitro phénol avec l'halogénure, de préférence le chlorure, de tertio-amino alcoyle approprié en présence d'alcoolate de sodium; on opère avec avantage en milieu éthanolique.

Elle comprend également la préparation des composés répondant à la formule 2 (dans laquelle les lettres ont la signification indiquée ci-dessus), par réduction des composés répondant à la formule 1, de préférence par hydrogénation catalytique; on peut, en particulier, effectuer l'hydrogénation à froid, sous pression d'hydrogène, en présence d'un cataly-

seur au palladium. La plupart des composés répondant à la formule 2 sont nouveaux et, à ce titre, font partie de l'invention, de même que leurs sels, en particulier leurs chlorhydrates. A la connaissance des demanderesses, on n'a décrit jusqu'ici, dans cette série, que la para  $\beta$ -diéthylamino éthoxy aniline et sa préparation à partir du para-amino phénol avec blocage initial du groupe NH<sup>2</sup> par acétylation, puis éthérisation de l'acétylamino phénol au moyen de chlorure de  $\beta$ -diéthylamino éthyle et enfin désacétylation.

Parmi les composés répondant aux formules 1 et 2, les plus intéressants sont ceux dont les substituants sont en para.

Parmi les composés répondant à la formule 1, les para nitro, tertio amino éthoxy benzènes, en particulier, sont des composés cristallisés, de couleur jaune, à bas points de fusion ou des huiles brunâtres, non cristallisables; ils sont insolubles dans l'eau mais solubles dans l'alcool et l'éther. Leurs chlorhydrates sont des substances cristallisées, de couleur jaune clair et à point de fusion bien défini; ils sont solubles dans l'eau et peu solubles à froid mais très solubles à chaud dans l'alcool méthylique et dans l'alcool éthylique.

A titre d'exemple, on indiquera, dans le tableau 1 donné en annexe, les résultats de la préparation de quelques composés nitrés répondant à la formule générale indiquée et de leurs chlorhydrates par application du procédé décrit ci-dessus.

Les composés aminés correspondants se présentent sous la forme de composés cristallisés et blancs ou d'huiles incolores, distillables sous un vide poussé; ils sont solubles dans l'eau, l'alcool, l'éther et l'acétone. Leurs chlorhydrates sont des substances cristallisées, blanches, brunissant à l'air, solubles dans l'eau et peu solubles à froid mais très solubles à chaud dans l'alcool.

On indiquera, dans le tableau 2, à titre d'exemple,